Lane Medical Library

ÜBER DIE WIRKUNGSWEISE DER GRANATWURZELRINDE.

Eine Pharmakologische Studie.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

AM 21. JUNI 1883

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

ISAAC KAMNITZER

AUS GEYERSWALDE (OSTPREUSSEN.)

OPPONENTEN:

HERR GEORG HOPPE-SEYLER, DR. MED.
HERR SIMON BLUMENREICH, CAND. MED.
HERR HEINRICH v. GROSS, CAND. PHIL.

BERLIN.
BUCHDRUCKEREI VON LEONHARD SIMION.
ZIMMERSTR. 91.

SEINEN LIEBEN ELTERN

HERRN

DR. MED. A. FALKENHEIM

ZU KÖNIGSBERG (OSTPR.)

ALS ZEICHEN AUFRICHTIGSTER DANKBARKEIT

GEWIDMET

VOM

VERFASSER.

Während man früher in der Therapie besonders darauf ausging, immer neue Heilmittel aufzusuchen, ist es das Bestreben der neueren Zeit, die bereits bekannten Mittel richtig auszunutzen, ihre rationellste Anwendungsweise kennen zu lernen.

In diesem Sinne ist auch die vorliegende Arbeit entstanden.

Die Granatwurzel ist kein neues Heilmittel. Schon die alten Römer haben sie gekannt und zu verschiedenen arzneilichen Zwecken verwendet. Sie verwerteten den ganzen Granatbaum: die Blüten, die Fruchtschalen, die Wurzel, den Saft der Frucht. Die Aerzte unterschieden die süsse und herbe Granate und schrieben dem Safte der süssen abführende, erhitzende Eigenschaften zu, während die herbe Frucht mehr kälte, stopfe. So lesen wir bei Paulus Aegineta*):

> Malum punicum omne adstringendi vireis eximias habet, quibus refrigerat siccatque; verum

*) Paulus Aegineta Opera omnia Lugduni MDLI. Lib. VII.

dulce aliis minus, austerum magis refrigerat sicciusque; est et stomacho amicum. Acidum refrigerat quoque et maiorem quandam incidendi virtutem repraesentat.

Cornelius Celsus*) empfiehlt den Saft des Granatapfels besonders bei Affectionen des Magens:

Valentius acidi punici mali cum pars modo succi, qui ex dulci malo est . . . . . id enim plus quam vinum ad comprimendum stomachum potest.

Die wurmabtreibende Kraft des Mittels erwähnt Dioskorides**):

Decoctum radicis potu latas ventris taenias pellit et easdem evocat.

Plinius***) rühmt davon:

radix decocta succum emittit, qui taenias necat.

Auch Portius Cato kennt seine anthelminthische Kraft und Caelius Aurelianus†) verwertet das Mittel im Klystier gegen Askariden:

Haec est lumbricorum significatio, sed ob curationem in eis quos ascaridas vocavimus, si tumor in longaone fuerit constitutus, oportet iniectionem olei adhibere, quae cum fuerit reddita, erit infusio aut decoctio centaureae vel absinthii inicienda. Ac si ramenta fuerint ex-

*) Cornel. Celsus De stomachi morbis. Lib. IV. Cap. V.
**) Dioscorides de medicinali natura Cap. CXXVII.
***) Plinius Lib. XXIII.
†) Caelius Aurelianis de morb. acut. et chron. Amstelod. MDCCIX p. 538.

clusa sanguinolenti coloris, decoctio mali punici corticis vel gallae convenit iniectioni.

Cornelius Celsus*) beschreibt eine Bandwurmkur folgendermassen:

Pridie, cum multum alium ederit, vomat. Posteroque die mali punici tenues radiculas colligat, quantum manu comprehendat, eaque contusas in aquae tribus sextariis decoquat, donec tertia pars supersit, huic adiciat nitri paullum et ieiunus bibat. Interpositis deinde tribus horis duas potiones sumat aut aquae vel muria durae sic adiectae, tum desideat, subiecta calida aqua in pelve.

Im Mittelalter wurde fast nur der ausgepresste Saft der Frucht zur Abtreibung von Würmern verwendet. Dann geriet aber das Mittel ganz in Vergessenheit und wurde bis auf die neuere Zeit ganz ausser Acht gelassen.

Erst im Anfange dieses Jahrhunderts wurde von Indien her wieder auf das Mittel aufmerksam gemacht. Francis Buchanan empfiehlt es 1807 im Edinburger medic. chirurg. Journal, der Portugiese Gomez tritt 1822 dafür ein, seine Schrift wird in Frankreich durch Mérat verbreitet und so wird die Granatwurzel wieder in den Kreis der arzneilichen Substanzen hineingezogen. Von Frankreich aus wird sie weiter empfohlen, doch erst 1846 wird der

*) Lib. IV. Cap. XVII.

Granatbaum in die Pharmacopoea Borussica aufgenommen.

Ueber die beste Verwendung und den wirksamen Bestandteil des Granatbaumes herrschte vielfach Meinungsverschiedenheit. Man war unentschieden, ob die Fruchtschalen, die Stammrinde oder die Wurzelrinde eine kräftigere Wirkung hätte, ob die frische Rinde der trockenen, ob die Maceration dem Decoct vorzuziehen sei.

Die Frage wurde dahin entschieden, dass die Wurzelrinde bei der Behandlung von Wurmkrankheiten den grössten Erfolg aufzuweisen habe, zumal wenn sie in frischem Zustande verabreicht wird.

In der zweiten Ausgabe der Pharmacopoea Germanica ist jedoch nunmehr an Stelle der nicht immer leicht zu beschaffenden und bisher ausschliesslich vorgeschriebenen Wurzelrinde an erster Stelle die Stammrinde aufgeführt. Diese Stammrinde besteht nach der Pharmacopoea aus röhren- oder rinnenförmigen, meist weniger als 10 cm langen, 1 — 3 mm dicken öfter verbogenen Stücken. Ihre mattgraue Oberfläche ist von hellen Korkleistchen der Länge nach durchzogen und gewöhnlich mit schwarzen Flechten besetzt. Das innere Rindengewebe ist gelblich, die Innenfläche mehr bräunlich. Die Wurzelrinde ist von einem Kork bedeckt, der oft eine mehr bräunliche Farbe und an den stärksten Stücken muldenförmige Abschuppungen zeigt, aber keine Flechten trägt. Es fehlen ihr regelmässige Längsleistchen.

Die Granatwurzelrinde schmeckt stark zusammen-

ziehend infolge ihres ansehnlichen Gehalts (22 % nach Wackenroder) an einem Gerbstoff, neben welchem sie auch Gallussäure enthalten soll.

Auf Zusatz von Eisenchlorid färbt sich der wässrige Auszug blau, bei starker Verdünnung grünlich bis schwarz. Die Wurzel enthält ferner Mannit, Stärkemehl, Kalkoxalat. In neuester Zeit (1878—1880) wurden darin von Tanret*) 4 Alkaloide nachgewiesen, davon 3 flüssige:

Pelletierin C_{16} H_{15} NO_2 — aus der gewöhnlichen Handelsrinde werden 0,4 % als Sulphat erhalten — Methylpelletierin C_{18} H_{17} NO_2 und das mit dem Pelletierin isomere Isopelletierin und ein krystallisirbares Pseudopelletierin C_{18} H_{15} NO_2 (0,3—0,6 pro mille).

Der Einfluss der Alkaloide auf Würmer ist von Rochemure*) genau geprüft worden, er empfiehlt sie angelegentlichst zur Anwendung. Aber während man in Frankreich bei Wurmkuren die besten Erfolge mit diesen Mitteln erzielt hat, hat man in Deutschland wenig Wirkung gesehen und ist infolge dessen wieder auf die Droge selbst zurückgegangen.

Die Wirkung der Granatwurzelrinde stellt sich nun folgendermassen dar:

Mässige Gaben verursachen meist Schmerzen im Magen, Brechneigung, wirkliches Erbrechen, Kolikschmerzen, einige Stuhlausleerungen und nach Mérat

*) Bullet. d. thérapeut. 1880.

*) Rochemure Etude sur les sels de Pellétierin. Paris 1879.

starke Diurese. Der Pulsschlag verändert sich mit den Störungen im Darmkanal. Nach grösseren Gaben entstehen Schwindel, Betäubung (nach Cohnfeld oft ein rauschähnlicher Zustand von kurzer Dauer) Zittern der Glieder, allgemeines Unwohlsein, Bauchgrimmen, Erbrechen, Durchfall, selbst Entzündung des Magens und Darmkanals.

In der neueren Zeit hat man versucht, die lästigen Nebenwirkungen zu beseitigen und das Mittel mehr mundgerecht zu machen.

Carl Bettelheim*) hat eine Methode empfohlen, ein concentrirtes Macerationsdecoct von 300,0 bis 400,0 gr cort. rad. granat. mittels einer Schlundsonde direkt in den Magen zu giessen. SeinRecept lautet:

℞ Cort. rad. punic. granat. 300,0—400,0.
Macera p. hor. XXIV.
Deinde coque cum aqua dest. 500,0—600,0.
ad remanentiam 200,0—300,0.

Es ist ersichtlich, dass auf diese Weise alle wirksamen Substanzen der Rinde sofort im Magen zur Wirkung kommen müssen, dass also die Magenschleimhaut gewissermassen den ganzen Stoss auszuhalten hat. Jene unangenehmen Nebenwirkungen des Mittels: unstillbares Erbrechen, Kolikschmerzen etc. müssen bei dieser Anwendungsweise in verstärktem Masse auftreten. Ja, die pathologischen

*) C. Bettelheim, Ueber die Bandwurm-Krankheit des Menschen. Sammlung klinischer Vorträge herausgegeben von Richard Volkmann, Heft 166.

Erscheinungen finden in anatomischen Laesionen der Magenschleimhaut einen adaequaten Ausdruck.

Alle Substanzen, die die Magenschleimhaut ätzen, bewirken Erbrechen. In hochgradigen Fällen kann infolge des unstillbaren Erbrechens Collaps und in diesem der Tod eintreten.

Wenn man bedenkt, dass in der Granatwurzelrinde 22 % Tannin enthalten ist, und dass nach der Bettelheim'schen Methode 300,0—400,0 gr der Rinde verwendet wird, dass also auf einmal 66—88 gr Tannin auf die Magenschleimhaut zur Wirkung kommen, so leuchtet es ein, dass diese hier zerstörend und verwüstend wirken können, dass auch klinisch die Erscheinungen der Aetzung der Magenschleimhaut zu Tage treten müssen.

Diese Erwägung liess uns die Frage „woher die Nebenwirkungen der Granatwurzelrinde stammen" fassbarer erscheinen; und so habe ich im Laboratorium des Herrn Dr. Lewin, auf dessen Veranlassung und von ihm auf's liebenswürdigste unterstützt, die bezüglichen Versuche angestellt.

Ursache der schädlichen Nebenwirkungen.

Die Ursache für die schädlichen Nebenwirkungen der Granatwurzelrinde ist nur zu suchen:

a. in der Individualität der betreffenden Person,
b. im Pelletierin,
c. in der Gerbsäure, die in der Droge enthalten ist.

Gegen die Möglichkeit, dass die Individualität Ursache der schädlichen Nebenwirkungen ist, spricht die Thatsache, dass die Nebenwirkungen bei der Mehrzahl aller derer auftreten, die Granatwurzel überhaupt nehmen. Hingen die Nebenwirkungen von individuellen Verhältnissen ab, so müsste es unmöglich sein, sie experimentell hervorzurufen. Da die experimentelle Provocation aber durch Verabreichung einer hinreichenden Menge des Mittels stets gelingt, so ist die Individualität als Ursache der schädlichen Wirkungen sicher auszuschliessen.

Es ist also nur das Pelletierin und das Tannin zu beschuldigen.

Vor allen Dingen kam es darauf an, die localen Wirkungen des Pelletierin zu untersuchen.

Eigene Versuche über die Wirkung des Pelletierinum sulphuricum*) auf die Schleimhaut des Mundes ergaben, dass es salzig schmeckt, die Schleimhaut aber durchaus nicht angreift, keine sichtbaren Veränderungen an ihr hervorbringt, kein Brennen auf der Zunge verursacht. Ein Tropfen der Lösung auf die Bindehaut des Auges eines Kaninchens gebracht, zeigt keine Veränderung der Schleimhaut, weder Gefässfüllung noch Augenthränen.

Nach diesen Erfahrungen gingen wir dazu über, die localen Einwirkungen des Salzes im Magen zu untersuchen.

*) Das zu diesen Versuchen verwendete haltbare und krystallinische Präparat verdankt Herr Dr. Lewin der Freundlichkeit des Herrn E. Merck in Darmstadt.

Das zur Verwendung gekommene Präparat ist ein weisses krystallinisches, leicht hygroskopisches Salz, das in Wasser leicht löslich ist.

Versuch I.

Einem grossen Kaninchen wird am 7. Mai mittelst einer Schlundsonde eine Lösung von 0,05 grm. Pelletierinsulphat auf 5,0 Wasser in den Magen injicirt.

Das Tier ist unruhig, zeigt aber keine auffälligen Symptome. Es ist bald wieder vollkommen munter.

Versuch II.

Am 8. Mai wird demselben Tier eine Lösung des Salzes von 0,1 : 5,0 Wasser in den Magen gebracht. Das Tier ist unruhig, zittert, die Respiration ist beschleunigt. Im Laufe des Tages erholt sich das Tier wieder und wird munter.

Versuch III.

Nun wird am 9. Mai demselben Tier eine Lösung von 0,15 : 5,0 Wasser injicirt, und da auch keine wesentlichen krankhaften Symptome sich zeigen, so wird nach zwei Stunden wieder eine Lösung von 0,15 : 5,0 Wasser dem Tier eingegeben. Nach einigen Stunden wird das Kaninchen getötet. Die Section ergab Folgendes:

Die Magenschleimhaut ist leicht gerötet, gewulstet, aber sonst normal, nirgends sind Aetzstellen zu bemerken. Die Niere zeigt am Rande der Mark-

substanz lebhafte Injection der Gefässe, im Urin sind Spuren von Eiweiss.

Diese eingegebenen Dosen von Pelletierinsulphat entsprechen ungefähr dem Gehalt einer bandwurmabtreibenden Dose der Granatwurzelrinde.

In alter Granatwurzel ist nicht so viel oder gar nichts enthalten.

Wir schliessen aus dem Ergebnis dieser Versuche, dass das Pelletierin nicht Ursache der abnormen Erscheinungen sein könne, wie sie die Einnahme von Granatabkochungen nach sich zieht. Umsomehr kann es das Pelletierin nicht sein, als bei der Darstellung eines gewöhnlichen Macerationsdecocts wegen der ausserordentlichen Flüchtigkeit der Substanz das Alkaloid überhaupt verschwindet.

Ob das Alkaloid in der Wurzel als Pelletierinum tannicum oder frei enthalten ist, ist nicht bekannt. Aber auch im ersteren Falle scheint Trennung und Verflüchtigung einzutreten, sodass bei der bisherigen Anwendungsweise eigentlich die Wirkung des Pelletierin gar nicht zu Tage trat.

Wenn nun aber doch so viele Bandwurmkuren mittelst der Granatwurzelrinde von glücklichem Erfolge gekrönt gewesen, so spricht dies dafür, dass auch die übrigen Bestandteile der Rinde, vor allen das Tannin im Stande ist, den Wurm abzutreiben oder ihn krank zu machen. Diese anthelminthische Wirkung schrieb schon Caelius Aurelianus, wie oben angedeutet, dem Tannin zu, da er eine

Decoctio gallae als wurmabtreibendes Mittel im Klystier empfiehlt.

Auch die Küchenmeister'schen*) Versuche sprechen dafür, dass das Tannin in unmittelbare Berührung mit dem Wurm gebracht, diesen ungünstig zu beeinflussen vermag.

Um so mehr müssen wir das glauben, als dem Tannin, wie bekannt, die Eigenschaft zukommt, Eiweiss zu fällen. Die Substanzen, die Eiweiss fällen, erzeugen auf tierischen Geweben, besonders auf Schleimhäuten Hyperaemie, Entzündung, sie gerben organische Gewebe. Es ist demnach leicht zu verstehen, dass wenn so grosse Mengen von Tannin, wie in dem Bettelheim'schen Recepte, oder auch nur in den gewöhnlich zu Bandwurmkuren gebrauchten Granatabkochungen in den Magen resp. in den Darm gelangen und hier mit den Würmern in Berührung kommen, es diese nicht nur von der Darmwand lostrennen, sondern auch direct anätzen muss. Bei dem zweifellosen Uebergange gewisser Teile des Decocts in den Darm ist es verständlich — die folgenden Versuche werden zeigen, dass sowohl Darminhalt als Darmwand auf Eisenchlorid reagiren — dass die Gerbwirkung sich auch auf den etwa vorhandenen Wurm erstrecken muss.

Welcher Art aber die Einwirkung von Granatabkochungen auf den Intestinaltractus ist, das sollen

*) Archiv für Physiolog. Heilkunde, herausg. von Vierordt. X. Jahrg. 1851.

die nunmehr folgenden Versuche beweisen. Zu diesem Behufe habe ich der Reihe nach im Gehalte aufsteigend Decocte und Macerationsdecocte von 50 bis 100,0 gr. cort. rad. granat. Tieren in den Magen injicirt und die localen Erscheinungen im Magen und Darm festgestellt.

Sämmtliche Decocte und Macerationsdecocte stellen eine dunkelrotbraune bis braunschwarze, etwas schwer bewegliche, grünfluorescirende Flüssigkeit dar, die leicht sauer reagirt mit Eisenchloridlösung eine tiefdunkelblaue Färbung geben und alkalische Kupferoxydlösung reduciren. Spectroskopisch betrachtet, zeigen sie keine Chlorophyllbänder.

Versuch IV.

Einem grossen Kaninchen wird am 20. Februar ein Decoct von 50,0 gr. Granatwurzelrinde auf 200 Wasser, eingeeengt auf 50 gr. mittels einer Sonde in den Magen gebracht. Das Tier wird unruhig, zittert heftig, wirft sich platt auf den Bauch, erholt sich aber wieder.

Versuch V.

Demselben Tier wird am 24. Februar ein Macerationsdecoct der Granatwurzelrinde von 50 : 200,0 Wasser, ebenso eingeengt auf 50 gr in den Magen gebracht. Nach Verlauf von zwei Stunden erfolgt krampfhaftes Zittern, Zucken der Extremitäten, tiefe, langsame Inspiration, Speichelfluss, Tod.

Die Section ergab folgendes: Die Gefässe der

Serosa des Magens sind stark injicirt, an der Cardia diffuse Rötung, die Mucosa stark gerunzelt, löst sich leicht in grossen Fetzen ab. Auf der Höhe der Schleimhautfalten sind flache Geschwüre sichtbar, die ganze Innenfläche des Magens ist entzündet. Selbst nach langdauerndem, sorgfältigem Abspülen geben alle Stellen derselben mit Eisenchloridlösung betupft eine tiefblaue Färbung. Ausgedehnte Aetzwirkung mit Zerstörung der ganzen Schleimhaut und grauer Trübung der Darmwand befinden sich am oberen Teil des Dünndarms. Auch hier tritt überall Eisenchloridreaction ein. Magen und Darm geben das Bild einer schweren Aetzung. Die Niere ist entzündet.

Versuch VI.

Einem grossen weissen Kaninchen wird am 1. März ein Macerationsdecoct der Granatwurzel von 50 : 200,0 Wasser, ebenso behandelt wie die früheren, in den Magen gebracht. Abgesehen von der fehlenden Fresslust und einer fast 24 stündigen Anurie treten keine pathologischen Erscheinungen auf. Am 4. März geht das Tier unter Krämpfen zu Grunde. Die Section ergab folgendes:

Der Magen ist nur im Fundus leicht gerötet, an einzelnen Stellen zeigen sich weisse, flache Geschwüre, ausserdem aber über den ganzen Magen verbreitet zahlreiche, einzelstehende circumscripte Haemorrhagieen, punktförmig bis zur Linsengrösse in der Mucosa. Sie prominiren teilweise über die

Oberfläche der Mucosa und lassen sich aus der Schleimhaut ablösen. Der Blutfarbstoff ist in Haematin verwandelt. Die Mucosa giebt, mit Eisenchloridlösung betupft, eine blauschwarze Färbung. Im Duodenum finden sich, wenngleich nicht so zahlreich, analoge disseminirte Blutextravasate in der Schleimhaut vor. Auch die Plâques des Dünndarms zeigen gleichfalls punktförmige Extravasate. Ausserdem finden sich diffuse Blutergüsse frischeren Aussehens an mehreren Stellen des Dünndarms. Die Schnittfläche der Nieren, mit Eisenchloridlösung betupft, zeigt ebenfalls streifige Blaufärbung. In der Blase befindet sich eine geringe Menge eines braunroten, sauer reagirenden Urins, der Spuren von Eiweiss enthält.

Versuch VII.

Einem kleinen grauen Kaninchen wird am 5. März ein Macerationsdecoct von 50 gr cort. rad. granat. in den Magen gebracht. Am folgenden Tage wird das Tier getötet. Es stellt sich bei der Section folgender Befund heraus:

Der Magen zeigt auf der ganzen Mucosa vereinzelte, weisse, ziemlich oberflächliche Aetzstellen von Stecknadelkopf- bis Erbsengrösse, die sich von ihrer Umgebung durch eine mattgraue Färbung abheben. Die Magenschleimhaut giebt in ihrer ganzen Ausdehnung beim Betupfen mit Esenchloridlösung eine leicht blau-schwarze Färbung. Ausserdem zeigt die Schleimhaut, an der Cardia beginnend,

einen Entzündungsstreifen, der sich bis zur Mitte des Fundus fortsetzt. Die Portio pylorica ist von Entzündungserscheinungen frei.

Versuch VIII.

Einem kleinen grauen Kaninchen wird am 6. März ein Macerationsdecoct von 50 gr cort. rad. granat. eingegeben. Am folgenden Tage wird das Tier tot gefunden. Die Section ergab folgendes:

Der Magen zeigt wieder die Wulstung der Mucosa, die Schleimhaut ist gerötet; an der Cardia beginnend zieht sich deutlich nach dem Fundus ein entzündlicher Streifen; an vielen anderen Stellen finden sich kleine oberflächliche Aetzungen. Mit Eisenchloridlösung betupft giebt die Schleimhaut eine dunkelblaue Färbung. Die Schleimhaut des Duodenums ist sehr gerötet und giebt mit Eisenchlorid ebenfalls Tanninreaction. Die Niere ist entzündet; der Harn ist von rotbrauner Farbe, giebt mit Eisenchlorid einen dicken grünlich-blauen Niederschlag Er ist frei von Eiweiss. Fehling'sche Lösung wird nicht reducirt.

Versuch IX.

Einem kleinen grauen Kaninchen wird am 7. März eine Maceration von 50 gr eingegeben. Das Tier zittert heftig, die Respiration, anfangs beschleunigt, wird allmählich langsam. Nach einigen Stunden tritt unter Krämpfen der Tod ein.

Bei der Section zeigt sich folgender Befund:

Die Serosa des Magens ist diffus gerötet, die Gefässe sind stark injicirt. Die Schleimhaut ist geschrumpft; starke Faltenentwickelung. Auch die Submucosa und Muscularis zeigen sich zum grössten Teil verändert und bieten den Anblick ausserordentlich entzündeter Membranen dar. Die Schleimhaut des Magens giebt überall mit Eisenchloridlösung blauschwarze Färbung. Auch die Schleimhaut des Duodenums und des Dünndarms zeigt einzelne Entzündungsherde. In der Blase befinden sich etwa 20 cbcm eines gelbbraunen, stark sauer reagirenden Harns, in dem sich Spuren von Eiweiss nachweisen lassen.

Versuch X.

Einem kleinen grauen Kaninchen wird am 8. März eine Maceration von 60 gr der Droge in den Magen gebracht. Das Tier zittert heftig, bekommt klonische Zuckungen und wird nach einigen Stunden tot gefunden. Die Section ergab folgendes:

Der seröse Ueberzug des Magens ist am ganzen Fundus und stellenweise an der kleinen Curvatur graugelblich gefärbt und fühlt sich derb an. Die Schleimhaut fehlt am Fundus, an der hinteren Wand bis zum Pylorus ist sie als gekörnte in ihrer ganzen Dicke gelbgefärbte, beim Ueberstreichen mit dem Finger leicht abschabbare Masse zu erkennen. Die Muscularis liegt stark hyperämisch zu Tage. Die Schleimhaut im Duodenum und Dünndarm ist ge-

rötet und giebt mit Eisenchloridlösung Blaufärbung. Auch die Nierenschnittfläche zeigt Tanninreaction.

Versuch XI.

Einem kleinen grauen Kaninchen wird am 7. März ein Macerationsdecoct von 80 gr cort. rad. granat. in den Magen injicirt. Das Tier stirbt in der Nacht vom 8. zum 9. März. Bei der Section zeigt sich folgendes:

Die Magenschleimhaut löst sich in grossen Fetzen ab, resp. lässt sich durch leichten Wasserstrahl abspülen. An einzelnen Stellen findet sich ein gerinnungsartiger Zustand der Mucosa, die an diesen Stellen in einen graubraunen Detritus umgewandelt ist. Die Innenfläche der Schleimhaut mit Eisenchloridlösung betupft giebt eine blauschwarze Färbung. Im oberen Teile des Darms ist die Schleimhaut stark geschwellt und gerötet, mit Eisenchlorid giebt sie ebenfalls tintige Färbung. Die Gefässe der Serosa des Magens und des Darms sind stark injicirt. Die Nieren sind entzündet; in der Rindensubstanz finden sich punktförmige Blutergüsse. Der Harn enthält Spuren von Eiweiss.

Versuch XII.

Einem kleinen grauen Kaninchen wird am 8. März ein Macerationsdecoct von 100 gr. der Droge in den Magen gebracht. Das Tier sitzt nach der Injection ruhig zusammengekauert da und macht von Zeit zu Zeit Leckbewegungen. Nach einigen Stunden wird

es tot gefunden. Der Sectionsbefund war folgender:

Die Innenfläche des Cardialteils des Oesophagus, sowie die Innenfläche des Magens selbst bieten nach Entfernung des Inhalts durch sorgfältiges Ueberströmen von Wasser ein rötlich braunes Aussehen dar. Es werden im Magen nicht die üblichen Faltungen wahrgenommen. An deren Stelle erscheinen an einzelnen Stellen schmierige Auflagerungen, die sich bei näherer Besichtigung als der letzte Rest der Magenschleimhaut zu erkennen geben. An den übrigen Stellen liegt nur die Muscularis frei zu Tage. Der seröse Ueberzug des Magens erscheint an einzelnen Stellen, besonders am Pylorusteil trübe, grau gefärbt in analoger Weise, als wenn Schwefelsäure auf das Gewebe eingewirkt hätte. Die Innenfläche des ganzen Magens giebt mit Eisenchloridlösung eine tiefblauschwarze Färbung. Das Gleiche zeigt die Serosa besonders an den erwähnten grauweiss verfärbten Stellen.

Es hat somit das Tannin die ganze Magenschleimhaut durchdrungen, hat sie gegerbt.

Ganz analoge Veränderungen finden sich im Dünndarm vor. Die Schleimhaut ist auch hier zum Teil durch das einwirkende Mittel nekrotisirt. Selbst die Schleimhaut des proc. vermiformis giebt mit Eisenchloridlösung betupft die Blaufärbung. Die Nieren sind entzündet. Die Marksubstanz hebt sich hinsichtlich der Intensität ihrer Färbung kaum von der Rindensubstanz ab. In letzterer sind mit blossem Auge zahlreiche Blutextravasate be-

merkbar. Die Blase ist leer, die Innenfläche giebt, mit Eisenchloridlösung betupft, Blaufärbung.

Aus dem Befunde aller dieser Versuche lässt sich nun die Möglichkeit ableiten, dass Menschen, besonders schwächliche Individuen — Frauen und Kinder —, denen grosse Mengen von Granatwurzelabkochungen einverleibt werden, in so ungünstiger Weise durch diese beeinflusst werden können, dass die Folgen dieses Einflusses ungleich viel schlimmer sind, als das ursprüngliche Leiden, gegen welches das Mittel in Anwendung gezogen wurde. Nur so ist es erklärlich, dass solche Personen unstillbares Erbrechen infolge von entstandener Gastroënteritis bekommen, und wie in einem Falle geschehen sein soll, in dem durch das Erbrechen bewirkten Collaps zu Grunde gehen. Aber auch das in den meisten Fällen der Verabfolgung von Granatrinde in Abkochungen als Nebenwirkung auftretende, mehr oder minder starke Erbrechen findet durch die voranstehenden Versuche seine volle Erklärung. Dasselbe hat seinen Grund in der Aetzwirkung des Tannins.

Ueber die Verordnungsform der Granatrinde.

Neben der Anerkennung, dass die Granatrinde eines der besten und sichersten wurmabtreibenden Mittel ist, wenn sie in frischem Zustande verabreicht wird, hat sich immer der Uebelstand ihrer schäd-

lichen Nebenwirkungen auf den Magen geltend gemacht, so dass sie vor anderen Mitteln in den Hintergrund trat.

Nachdem wir nun erkannt, dass diese Nebenwirkungen dem hohen Gehalt an Tannin zuzuschreiben sind, so lag es nahe, zu versuchen, ob man das Tannin derart entfernen könne, dass die wirksame Substanz erhalten bleibt.

Als Index für das Vorhandensein des Tannins wurde seine Reaction auf Eisen, die Blaufärbung, benutzt. Auf diese Weise liess sich die vollkommene oder unvollkommene Anwesenheit des Tannins erkennen, nicht aber, ob die zurückbleibende Flüssigkeit noch Pelletierin enthalte.

Wir besitzen nämlich kein directes chemisches Reagens auf Pelletierin, ebenso ist noch keine verwertbare physiologische Reaction bekannt. Wir müssten uns darauf beschränken, das schon bekannte Drehungsvermögen desselben für den Nachweis seines Vorhandenseins zu benutzen. Die concentrirten Decocte und Macerationen sind aber so stark gefärbt, dass es nicht möglich ist, mit dem Polarisationsapparat einen Entscheid auf das Vorhandensein resp. Nichtvorhandensein von Pelletierin zu stellen.

Sehr leicht dagegen gelang die Entfernung des Tannins durch Schütteln des Decocts mit Kohle, das unter leichter Erwärmung so lange fortgesetzt wurde, bis das Filtrat mit Eisenchloridlösung keine

Blaufärbung mehr gab. Das Fehlen einer Reaction auf Pelletierin machte sich für den Nachweis desselben gerade bei diesen Filtraten sehr störend bemerkbar.

Wir wissen nämlich, dass die Kohle im Stande ist, eine Reihe organischer Substanzen, auch Alkaloide, zurückzuhalten und unwirksam zu machen. Es muss also dahingestellt bleiben, ob das Pelletierin auch zu diesen gehört.

Diese Frage liess sich deshalb nicht von uns entscheiden, da uns nicht so grosse Mengen von Pelletierin zur Verfügung standen, dass wir seine Lösungen mit Kohle behandeln und auf Drehung untersuchen konnten.

Es war nun interessant nachzuweisen, ob derartige mit Kohle behandelte, von Tannin sicher befreite Decocte noch Wirkung auf den Tierkörper äussern würden.

Versuch XIII.

Einem kleinen grauen Kaninchen wird am 10. März ein mit Kohle behandeltes Decoct von 100 gr. cort. rad. granat. in den Magen injicirt. Das Tier ist anfangs unruhig, erholt sich aber schnell und wird munter.

Versuch XIV.

Demselben Tier wird am 11. März ein ebenso behandeltes Decoct von 150 gr. cort. rad. granat. eingegeben. Es zeigen sich auch hier keine auf-

fälligen Symptome. Nach einigen Stunden wird das Tier getötet, und bei der Section folgender Befund aufgenommen:

Die Magenschleimhaut ist ganz normal, keine Aetzung bemerkbar. Auf Eisenchlorid folgt keine Blaufärbung. An der Niere ist nichts besonderes zu bemerken.

Wir schliessen hieraus, dass nach Entfernung des Tannins die schweren localen Störungen im Magen ausgeschlossen sind. Es fragt sich nun aber, ob das Pelletierin im Filtrat noch vorhanden ist, und ob dieses dann noch im Stande ist, den Wurm abzutöten. Es wäre gewiss für den Wert solcher pharmaceutischer Präparate besser, wenn noch Pelletierin vorhanden ist. — Hinsichtlich des therapeutischen Effectes ist, wie wir glauben, das Vorhandensein des Alkaloids in solchen von Gerbsäure befreiten Decocten ziemlich gleichgültig.

Wir kommen damit auf die generelle Betrachtung, welche Eigenschaften ein wurmabtreibendes Heilmittel haben muss, um sicher wirken zu können.

Als Erstes ist festzuhalten, dass nur die directe Berührung des Mittels mit dem Wurm diesen zu töten vermag. Es können also Mittel, die in Wasser oder verdünnten Säuren löslich sind und demnach schon im Magen resorbirt werden, entweder gar nicht oder nur fragmentär auf den Bandwurm im Darme wirken. Wir wissen aus den Versuchen von Rochemure, dass das Pelletirinum sulphuricum an

und für sich einen Bandwurm töten kann. Es ist aber in Wasser löslich und schon deshalb als wurmabtreibendes Mittel ungeeignet, da von demselben nichts oder doch nur etwas durch Zufall, gleichzeitig mit dem Durchpassiren des Mageninhalts durch den Pylorus, in den Darm gelangen kann.

Mit dieser Erwägung stimmt auch die praktische Erfahrung überein. Rochemure erwähnt in seiner Arbeit, dass das Pelletierinum sulphuricum, bei 26 Patienten angewendet, nur in 7 Fällen einen vollkommenen Erfolg aufzuweisen hatte.

Viel grössere Wahrscheinlichkeit hat es, dass das Pelletierinum tannicum, ein graugelbes Pulver, das im Magensaft unlöslich ist, bessere Resultate gebe, weil es in den Darm hineingelangen könne. In der That hat auch Rochemure in 33 Fällen 29 vollkommene Heilungen gesehen.

Trotzdem ist dieses Mittel bei uns wenig in Anwendung gezogen. Der Preis ist so hoch, die Wirkung doch noch so ungewiss, dass man den Patienten nicht zu dieser Ausgabe veranlasst.

Mit Recht ist darauf aufmerksam gemacht worden, dass das Pelletierin wahrscheinlich als Tannat in der Granatwurzelrinde enthalten ist, dass dieses aber bei seiner überaus grossen Flüchtigkeit allmählich schwinde. Es wäre also am sichersten, wenn man wirklich frische Granatwurzel verwendet. Hat man aber frische Rinde, so würde es sich empfehlen, nicht Decocte, sondern nur Macerationen anzuwenden, die durch ein- bis zwei-

tägiges Stehen hergestellt werden können. Hinsichtlich der Dosirung wäre es wünschenswert, nicht mehr als 40 — 50,0 grm. in Anwendung zu ziehen, vor allem aber von der Bettelheim'schen Verordnungsform der Granatwurzelrinde Abstand zu nehmen.

Durch weitere Bemühung werde ich bestrebt sein, die oben beschriebenen Versuche über die beste Anwendungsweise der Granatrinde noch zu vervollständigen.

Am Schlusse erfülle ich noch die angenehme Pflicht, Herrn Privatdocenten Dr. L. Lewin für die Liebenswürdigkeit, mit der er sich des unerfahrenen Anfängers angenommen hat, meinen herzlichsten Dank zu sagen.

THESEN.

I.

Bei der Verwendung der Granatwurzelrinde dürfen Dosen von 40—50,0 grm. nicht überschritten werden.

II.

Die in Wasser gelösten erdigen und metallischen Substanzen werden durch Bäder in den Blutkreislauf nicht aufgenommen.

III.

Die Vivisektion ist als ein für die Entwickelung der Heilkunde unentbehrliches Forschungsmittel zu betrachten.

VITA.

Verfasser dieser Arbeit, Isaac Kamnitzer, mos. Religion, wurde am 25. Juni 1859 zu Geyerswalde, Kreis Osterode (Ostpr.), geboren. Er erhielt seine erste Schulbildung zu Ortelsburg, weitere Ausbildung wurde ihm zu Teil auf der städtischen Realschule zu Königsberg i. Pr. und auf dem Altstädtischen Gymnasium ebendaselbst. Hier erhielt er Ostern 1879 das Zeugnis der Reife. Nachdem er noch ein Semester die Albertus-Universität in Königsberg bezogen, wandte er sich nach Berlin, um hier 4 Semester zu studieren. In seinem 6.—7. Semester besuchte er die Kaiser-Wilhelms-Universität zu Strassburg. Dort diente er auch vom 1. April bis 1. Oktober 1882 als Einjährig-Freiwilliger mit der Waffe bei der 6. Kompagnie 47. Regts. Dann kehrte er wieder nach Berlin zurück, um hier seine Studien zu beendigen.

Am 9. März 1881 bestand er in Berlin das Tentamen physicum und am 13. Februar 1883 ebendaselbst das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kurse und Kliniken folgender Herren: Albrecht, v. Bergmann, du Bois-Reymond, Caspary, Fasbender, Fischer, Fraentzel, Frerichs, Freund, Grawitz, Gruenhagen, Gusserow, Guttmann, Hartmann, v. Helmholtz, Hirschberg, Hofmann, Hoppe-Seyler, Kuhn, Kussmaul, Lasson, Lewin, L. Lewin, Leyden, Lücke, Liebreich, Mendel, Reichert, Ulrich, Virchow, Zaddach.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht Verfasser seinen aufrichtigen Dank aus.